

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2006年5月11日 (11.05.2006)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2006/049250 A1

## (51) 国際特許分類:

A61K 31/196 (2006.01) A61P 27/14 (2006.01)  
 A61K 31/133 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)  
 A61K 31/185 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)  
 A61P 27/02 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/020302

(22) 国際出願日: 2005年11月4日 (04.11.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2004-322569 2004年11月5日 (05.11.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 千寿製薬株式会社 (SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410046 大阪府大阪市中央区平野町二丁目5番8号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 澤 嗣郎 (SAWA, Shirou) [JP/JP]; 〒6512241 兵庫県神戸市西区室谷一丁目5番4号 千寿製薬株式会社 コーベクリエティブセンター内 Hyogo (JP). 藤本 朋子 (FUJIMOTO, Tomoko) [JP/JP]; 〒6512241 兵庫県神戸市西区室谷一丁目5番4号 千寿製薬株式会社 コーベクリエティブセンター内 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 岩谷 龍 (IWATANI, Ryo); 〒5300003 大阪府大阪市北区堂島2丁目1番31号 O R I X 堂島ビル3階 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則4.17に規定する申立て:

- 出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する申立て (規則4.17(ii))
- 発明者である旨の申立て (規則4.17(iv))

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AQUEOUS EYE DROPS WITH ACCELERATED INTRAOCULAR MIGRATION

(54) 発明の名称: 眼内移行性促進水性点眼剤

(57) Abstract: Aqueous eye drops which contain 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid, a pharmacologically acceptable salt thereof, or a hydrate of either and an organic amine (e.g., aminoethylsulfonic acid or trometamol) or a salt thereof. When applied once a day, the eye drops enable the 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid to be present in the aqueous humor over at least 24 hours in a remedially effective concentration. It is hence useful as aqueous eye drops of the one-administration-a-day type for the treatment of inflammatory diseases on the external segment or anterior segment of the eye.

(57) 要約: 2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物に有機アミン (例えば、アミノエチルスルホン酸もしくはトロメタモール) またはその塩を含有する水性点眼剤は、1日1回の点眼投与により前房水中に少なくとも24時間にわたり2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸の治療有効濃度を維持せしめることができるので、外眼部または前眼部炎症性疾患治療用1日1回点眼型水性点眼剤として有用である。

## 明 細 書

## 眼内移行性促進水性点眼剤

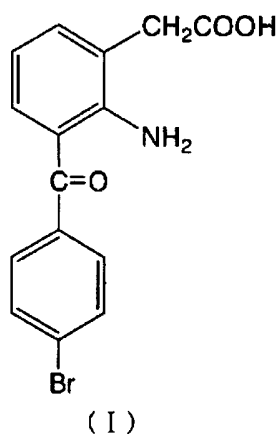
## 技術分野

- [0001] 本発明は、抗炎症薬である2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する、眼内移行性が促進され、かつ前房水内に移行した2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸の前房水中での維持時間が延長された1日1回点眼型的水性点眼剤に関する。また、本発明は、2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する水性点眼剤に、有機アミンまたはその塩を配合することを特徴とする、2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の眼内移行性を促進し、かつ前房水内に移行した2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸濃度の前房水中での滞留時間を延長する方法に関する。

## 背景技術

- [0002] 2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸(一般名:ブロムフェナク)は下記の式(I)で表される化合物であり、酸性非ステロイド性抗炎症剤である。

- [0003] [化1]



- [0004] 2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容

できる塩またはそれらの水和物は、眼科領域においては外眼部および前眼部の炎症性疾患(例えば、ぶどう膜炎、眼瞼炎、結膜炎、強膜炎および術後炎症など)に対して有効で、特にぶどう膜炎の治療に対する有効性は従来用いられてきたステロイド抗炎症剤に匹敵するものである(特許文献1参照)。2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物は、眼科領域においてはナトリウム塩および3/2水和物として点眼液の形態で実用に供されている。

- [0005] 一方、眼科領域において、薬物の眼内移行性および眼内滞留性を改善した点眼剤が望まれている。しかし、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物については、これまで眼内移行性および眼内滞留性を改善するなどについての報告はなされていない。
- [0006] 点眼において、眼組織への薬物の吸収促進または眼内において薬物の滞留性改善例としては、例えば、カプリン酸が $\beta$ 遮断薬であるアテノロール、カルテオロール、チリソロールおよびチモロールの角膜透過性をインビトロ実験で亢進させた例(非特許文献1参照)、炭素数3~7の脂肪酸が $\beta$ 遮断薬の眼組織内の貯留時間を延長させた例(特許文献2参照)、カプロン酸、カプリル酸またはカプリン酸の配合が交感神経 $\alpha_1$ 受容体遮断薬である塩酸ブナゾシンの角膜透過性を良好にした例(特許文献3参照)などが挙げられる。また、点眼液剤に防腐剤として用いられる塩化ベンザルコニウムがチリソロールやFITC (fluorescein isothiocyanate) -デキストランの角膜透過性を促進するのみならず、わずかではあるが結膜透過性も促進するという報告もある(非特許文献2参照)。
- [0007] しかし、これらの先行技術文献には、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の眼組織への移行性を促進させ、炎症性疾患を治療するために有効な濃度の2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸を前房水中に維持させる方法に関する記述は認められない。
- [0008] 一方、トロメタモールなどの有機アミンは眼科において緩衝剤として用いられる。また、トロメタモールなどの有機アミンは点眼液の安定化、可溶化、刺激の低下、防腐

効力の向上のためにも用いられる。例えば、プラノプロフェンを含有する点眼液にトロメタミンまたは4-(2-ヒドロキシエチル)-1-(2-スルホエチル)ピペラジンを配合することによって、プラノプロフェンの眼に対する刺激性を抑制する方法が開示されている(特許文献4参照)。また、サルファ剤を含有する点眼液にモノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどのアルカノールアミンを配合することによって、サルファ剤を可溶化し、防腐効力を向上させる方法が開示されている(特許文献5、特許文献6および特許文献7参照)。防腐剤および安定化剤としてトロメタモールまたは炭素原子が10個以下の同族体を配合したジクロフェナクナトリウム点眼液も開示されている(特許文献8および特許文献9参照)。

- [0009] しかしながら、これらの先行技術文献には、アミノエチルスルホン酸もしくはトロメタモールまたはそれらの塩等の有機アミンを配合することにより、2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の眼内への移行性が促進され、炎症性疾患を治療するために有効な濃度の2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸が前房水中に維持されたという記載はない。
- [0010] 非特許文献1:H. Sasakiら, Pharmaceutical Research, 1995, 第2巻, 第8号, p. 1146-1150  
非特許文献2:H. Sasakiら, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1995, 第47巻, 第9号, p. 703-707  
特許文献1:特開平2-124817号公報(特許第2683676号)  
特許文献2:国際公開第99/22715号パンフレット  
特許文献3:特開昭63-301822号公報(特許第2563336号)  
特許文献4:特開平8-291065号公報(特許第3170619号)  
特許文献5:特公平1-29170号公報  
特許文献6:特開昭59-89616号公報  
特許文献7:特開昭61-12617号公報  
特許文献8:特開昭62-242617号公報  
特許文献9:特開昭62-242618号公報

効力の向上のためにも用いられる。例えば、プラノプロフェンを含有する点眼液にトロメタミンまたは4-(2-ヒドロキシエチル)-1-(2-スルホエチル)ピペラジンを配合することによって、プラノプロフェンの眼に対する刺激性を抑制する方法が開示されている(特許文献4参照)。また、サルファ剤を含有する点眼液にモノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどのアルカノールアミンを配合することによって、サルファ剤を可溶化し、防腐効力を向上させる方法が開示されている(特許文献5、特許文献6および特許文献7参照)。防腐剤および安定化剤としてトロメタモールまたは炭素原子が10個以下の同族体を配合したジクロフェナクナトリウム点眼液も開示されている(特許文献8および特許文献9参照)。

- [0009] しかしながら、これらの先行技術文献には、アミノエチルスルホン酸もしくはトロメタモールまたはそれらの塩等の有機アミンを配合することにより、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の眼内への移行性が促進され、炎症性疾患を治療するために有効な濃度の2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸が前房水中に維持されたという記載はない。
- [0010] 非特許文献1:H. Sasakiら, Pharmaceutical Research, 1995, 第2巻, 第8号, p. 1146-1150  
非特許文献2:H. Sasakiら, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1995, 第47巻, 第9号, p. 703-707  
特許文献1:特開平2-124817号公報(特許第2683676号)  
特許文献2:国際公開第99/22715号パンフレット  
特許文献3:特開昭63-301822号公報(特許第2563336号)  
特許文献4:特開平8-291065号公報(特許第3170619号)  
特許文献5:特公平1-29170号公報  
特許文献6:特開昭59-89616号公報  
特許文献7:特開昭61-12617号公報  
特許文献8:特開昭62-242617号公報  
特許文献9:特開昭62-242618号公報

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

- [0011] 本発明は、点眼後に2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の眼内移行性が促進され、かつ炎症性疾患を治療するために有効な濃度の2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸が前房水中に維持される1日1回点眼型水性点眼剤を提供することを課題とする。

### 課題を解決するための手段

- [0012] 本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意検討を重ねた結果、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物に有機アミンまたはそれらの塩を配合して得られる水性点眼剤を1日1回点眼投与することにより、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸の眼組織への移行性が促進され、かつ当該化合物の治療有効濃度を点眼後少なくとも24時間にわたり前房水中に維持させ得ることを見出し、本発明の完成に至った。
- [0013] すなわち、本発明は次のものを提供する。
- (1) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する水性点眼剤を1日1回点眼投与して、点眼投与後少なくとも24時間にわたり2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸の治療有効濃度を前房水中に維持させることを特徴とする、外眼部または前眼部の炎症性疾患を治療する方法、
  - (2) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する水性点眼剤が有機アミンまたはその塩を含有し、前記有機アミンまたはその塩の含有量が水性点眼剤に含まれる2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸のオクタノール／水分配係数を0.7～4とする量であることを特徴とする前記(1)記載の方法、
  - (3) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の水性点眼剤中濃度が0.01～0.5w/v%であることを特徴とする前記(1)または(2)記載の方法、

- (4) 有機アミンが、アミノ酸類、アルカノールアミン類、ジアミン類、ピペラジン類およびアミノアルキルスルホン酸よりなる群から選択される少なくとも1種であることを特徴とする前記(2)記載の方法、
- (5) 有機アミンがアミノ酸類であって、アミノ酸類の濃度が、0.35～5w/v%であることを特徴とする前記(2)又は(4)記載の方法、
- (6) 有機アミンがアルカノールアミン類であって、アルカノールアミン類の濃度が、0.15～0.95w/v%であることを特徴とする前記(2)又は(4)記載の方法、
- (7) アルカノールアミン類がトロメタモールであることを特徴とする前記(6)記載の方法、
- (8) 有機アミンがジアミン類であって、ジアミン類の濃度が、0.05～5w/v%であることを特徴する前記(2)又は(4)記載の方法、
- (9) 有機アミンがピペラジン類であって、ピペラジン類が、水性点眼剤中に0.05～5w/v%の濃度で含有されていることを特徴する前記(2)又は(4)記載の方法、
- (10) 有機アミンがアミノアルキルスルホン酸であって、アミノアルキルスルホン酸の濃度が、0.05～5w/v%であることを特徴とする前記(2)又は(4)記載の方法、
- (11) アミノアルキルスルホン酸が、アミノエチルスルホン酸であることを特徴とする前記(10)記載の方法、および
- (12) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する水性点眼剤が有機アミンまたはその塩を含有し、前記有機アミンまたはその塩の含有量が、水性点眼剤に含まれる2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸のオクタノール/水分配係数が0.7～4となる量である水性点眼剤を点眼することを特徴とする、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の眼内移行性を促進させる方法。

[0014] また、本発明は以下の発明を提供する。

- (13) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有し、1日1回の点眼投与により前房水中に少なくとも24時間にわたり2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸の治療

有効濃度を維持せしめることを特徴とする、外眼部または前眼部炎症性疾患治療用  
1日1回点眼型水性点眼剤、

(14) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許  
容できる塩またはそれらの水和物の水性点眼剤中の濃度が0.01~0.5w/v%で  
あることを特徴とする前記(13)記載の水性点眼剤、

(15) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許  
容できる塩またはそれらの水和物を含有する水性点眼剤が有機アミンまたはその塩  
を含有し、前記有機アミンまたはその塩の含有量が水性点眼剤に含まれる2-アミ  
ノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸のオクタノール/水分配係数を0.7~4  
とする量であることを特徴とする前記(13)または(14)記載の水性点眼剤、

(16) 有機アミンが、アミノ酸類、アルカノールアミン類、ジアミン類、ピペラジン類およ  
びアミノアルキルスルホン酸よりなる群から選択される少なくとも1種であることを特徴  
とする前記(15)記載の水性点眼剤、

(17) 有機アミンがアミノ酸類であって、アミノ酸類の濃度が、0.35~5w/v%である  
ことを特徴とする前記(15)又は(16)記載の水性点眼剤、

(18) 有機アミンがアルカノールアミン類であって、アルカノールアミン類の濃度が、0  
.15~0.95w/v%であることを特徴とする前記(15)又は(16)記載の水性点眼剤、

(19) アルカノールアミン類がトロメタモールであることを特徴とする前記(18)記載の  
水性点眼剤、

(20) 有機アミンがジアミン類であって、ジアミン類の濃度が、0.05~5w/v%であ  
ることを特徴する前記(15)又は(16)記載の水性点眼剤、

(21) 有機アミンがピペラジン類であって、ピペラジン類が、水性点眼剤中に0.05~  
5w/v%の濃度で含有されていることを特徴する前記(15)又は(16)記載の水性点  
眼剤、

(22) 有機アミンがアミノアルキルスルホン酸であって、アミノアルキルスルホン酸の濃  
度が、0.05~5w/v%であることを特徴とする前記(15)又は(16)記載の水性点眼  
剤、



(23) アミノアルキルスルホン酸が、アミノエチルスルホン酸であることを特徴とする前記(22)記載の水性点眼剤、

(24) 0.01~0.5w/v% 2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物、および0.05~5w/v% アミノエチルスルホン酸を含有し、1日1回の点眼投与により前房水中に少なくとも24時間にわたり2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸の治療有効濃度を維持せしめることを特徴とする、外眼部または前眼部炎症性疾患治療用1日1回点眼型水性点眼剤。

[0015] また、本発明は以下の発明を提供する。

(25) 2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する水性点眼剤を1日1回点眼投与して、前房水中に少なくとも24時間にわたり2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸の治療有効濃度を維持せしめて外眼部または前眼部の炎症性疾患を治療する、1日1回点眼型水性点眼剤を製造するための、有機アミンまたはその塩の使用、

(26) 2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の水性点眼剤中の濃度が0.01~0.5w/v%であることを特徴とする前記(25)に記載の使用、

(27) 有機アミンまたはその塩の使用量が水性点眼剤に含まれる2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸のオクタノール/水分配係数を0.7~4とする量であることを特徴とする前記(25)または(26)に記載の使用、

(28) 有機アミンが、アミノ酸類、アルカノールアミン類、ジアミン類、ピペラジン類およびアミノアルキルスルホン酸よりなる群から選択される少なくとも1種であることを特徴とする前記(27)記載の使用、

(29) 有機アミンがアミノ酸類であって、アミノ酸類の濃度が、0.35~5w/v%であることを特徴とする前記(27)又は(28)記載の使用、

(30) 有機アミンがアルカノールアミン類であって、アルカノールアミン類の濃度が、0.15~0.95w/v%であることを特徴とする前記(27)又は(28)記載の使用、

(31) アルカノールアミン類がトロメタモールであることを特徴とする前記(30)記載の

使用、

(32)有機アミンがジアミン類であって、ジアミン類の濃度が、0.05～5w/v%であることを特徴する前記(27)又は(28)記載の使用、

(33)有機アミンがピペラジン類であって、ピペラジン類が、水性点眼剤中に0.05～5w/v%の濃度で含有されていることを特徴する前記(27)又は(28)記載の使用、

(34)有機アミンがアミノアルキルスルホン酸であって、アミノアルキルスルホン酸の濃度が、0.05～5w/v%であることを特徴とする前記(27)又は(28)記載の使用、および

(35)アミノアルキルスルホン酸が、アミノエチルスルホン酸であることを特徴とする前記(34)記載の使用。

### 発明の効果

- [0016] 本発明によれば、本発明の水溶性点眼剤を1日1回、眼に点眼投与するだけで、投与後少なくとも24時間にわたり2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸の治療有効濃度を前房水中に維持させることができる。また、2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する水性点眼剤に、有機アミンまたはそれらの塩を配合することにより、2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の点眼後の眼内移行性が促進され、かつ炎症性疾患を治療するために有効な濃度の2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸が維持される水性点眼剤を提供できる。

したがって、本発明の水溶性点眼剤は、1日1回点眼型点眼剤として、例えば眼瞼炎、結膜炎、強膜炎、術後炎症またはぶどう膜炎などの治療に有利に用いられる。

### 発明を実施するための最良の形態

- [0017] 本発明の水溶性点眼剤に使用される2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸の薬理学的に許容できる塩としては、特に限定されないが、例えば、ナトリウム塩またはカリウム塩などのアルカリ金属塩やカルシウム塩またはマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩などが挙げられる。これらの塩のうち、特にナトリウム塩が好ましい。2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸およびその薬理学的に許

容できる塩は、例えば、特開昭52-23052号(対応US特許4,045,576号)記載の方法またはそれに準じた方法により適宜製造することができる。これらの化合物は、合成の条件、再結晶の条件などによりそれらの水和物として得られる。水和物としては、特に限定されないが、例えば1/2水和物、1水和物または3/2水和物などが例示され、特に3/2水和物が好ましい。

- [0018] 本発明の水溶性点眼剤において、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の含有量(濃度範囲)は、通常、約0.01w/v%~0.5w/v%程度、好ましくは約0.05w/v%~0.2w/v%程度、特に好ましくは約0.1w/v%~0.2w/v%程度とし、使用目的、適応症状の程度に応じて適宜増減するのが好ましい。
- [0019] 本発明の水溶性点眼剤は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の眼組織への移行性促進および前房内に移行した2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸の治療有効濃度を前房水中で点眼後少なくとも24時間維持せしめるために、有機アミンまたはそれらの塩を用いることができる。
- [0020] 本発明において、オクタノール/水分配係数の測定は、OECD Test Guideline(OECD理事会決定「C(81)30最終別添1」)107又は日本工業規格Z7260-107(2000)「分配係数(1-オクタノール/水)の測定-フラスコ振とう法」に従い測定することが好ましく、具体的には下記実験例3の試験方法により測定できる。
- [0021] 本発明において、有機アミンまたはそれらの塩としては、下記実験例3(オクタノール/水分配係数の測定)の試験方法において、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸の分配係数を約0.7~4とすることができるものが好ましい。これらの有機アミンまたはそれらの塩としては、アミノ酸類(例えば、アルギニン、ヒスチジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、セリン、スレオニン、システイン、フェニルアラニン、イソロイシンなど)、アルカノールアミン(例えば、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタモールなど)、ピペラジン類(例えば、HEPES(2-[4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperadiny]ethansulfonic acid)、1,4-ビス(2-スルホエチル)ピペラジンなど)、ジアミン類(例えば、エチレンジアミン、トリメチレ

ンジアミン、N, N' -ビス(3-スルホプロピル)エチレンジアミンなど)、アミノアルキルスルホン酸(例えば、アミノメチルスルホン酸、アミノエチルスルホン酸など)などが挙げられる。これらのうちアルカノールアミンまたはアミノアルキルスルホン酸が好ましく、とりわけアミノエチルスルホン酸またはトロメタモールが好ましい。

- [0022] 有機アミンの塩としては、無機酸塩(例えば、塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、リン酸塩またはヨウ化水素酸塩など)、有機酸塩(例えば、酢酸塩、ギ酸塩、蔞酸塩、乳酸塩、グルコン酸塩、アジピン酸塩またはアルキルリン酸塩など)、無機塩基(例えば、ナトリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩など)または有機塩基(例えば、アンモニウム塩など)などが挙げられる。

これら有機アミンまたはそれらの塩は、1種単独で使用してもよく、2種以上を混合して使用してもよい。

- [0023] 本発明の水溶性点眼剤において、有機アミンまたはその塩の含有量(濃度範囲)は、下記実験例3(オクタノール/水分配係数の測定)の試験方法において、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸の分配係数を約0.7~4とする濃度範囲が好ましく、使用する化合物の種類などによって異なるが、通常下限約0.01w/v%程度、上限約5.0w/v%程度である。例えば、本発明の水溶性点眼剤にアミノ酸類を使用する場合は、その含有量は下限約0.35w/v%、好ましくは約0.4w/v%程度、上限約5w/v%、好ましくは約2w/v%程度である。アルカノールアミン類を使用する場合、その含有量は下限約0.15w/v%、好ましくは約0.2w/v%程度、上限約0.95w/v%、好ましくは約0.9w/v%程度である。ジアミン類を使用する場合は、その含有量は下限約0.05w/v%、好ましくは約0.1w/v%程度、上限約5w/v%、好ましくは約2w/v%程度である。ピペラジン類を使用する場合は、その含有量は下限約0.05w/v%、好ましくは約0.1w/v%程度、上限約5w/v%、好ましくは約2w/v%程度である。アミノアルキルスルホン酸を使用する場合、その含有量は下限約0.05w/v%、好ましくは約0.1w/v%程度、上限約5w/v%、好ましくは約2w/v%、より好ましくは約1w/v%程度である。より具体的に、特に、アミノエチルスルホン酸を使用する場合、その含有量は下限約0.05w/v%、好ましくは約0.1w/v%程度であり、上限約5w/v%、好ましくは約2w/v%、より好ましくは約1w/v%程度である。トロメタ

モールを使用する場合は、その含有量は下限約0.15w/v%、好ましくは約0.2w/v%程度であり、上限約0.95w/v%、好ましくは約0.9w/v%程度である。

[0024] また、本発明の水溶性点眼剤は、pH調整剤(例えば塩酸、水酸化ナトリウム、リン酸または酢酸など)を用いてpHを、通常約5.0~9.0、好ましくは約6.5~8.5、さらに好ましくは約7.0~8.0に調整される。

[0025] 本発明の水溶性点眼剤を調製する場合、点眼剤に通常用いられる添加剤、例えば等張化剤(例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリン、濃グリセリン、マンニトール、ソルビトール、ホウ酸、ブドウ糖またはプロピレングリコールなど)、緩衝剤(例えば、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、炭酸緩衝液、クエン酸緩衝液、トリス緩衝液、グルタミン酸またはイプシロンアミノカプロン酸など)、水溶性高分子[例えば、ポビドン(ポビドンK30、ポビドンK25など)、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウムなど]、界面活性剤[例えば、アルキルアールポリエーテルアルコール型ポリマー(例えばチロキサポールなど)、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル(例えば、モノステアリン酸ポリエチレングリコールなど)、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油など]、保存剤(例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロロヘキシジン、クロブタノール、ベンジルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エステル類、エデト酸ナトリウムまたはホウ酸など)、安定化剤(例えば、亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、アスコルビン酸またはジブチルヒドロキシトルエンなど)などを適宜添加してもよい。

[0026] これら添加剤の添加量は、添加する添加剤の種類、用途などによって異なるが、添加剤の目的を達成し得る濃度を添加すればよく、等張化剤は、通常、浸透圧比が約0.8~1.2になるように添加することができる。また、緩衝剤は約0.01~2w/v%程度、水溶性高分子は、約0.1~10w/v%程度、界面活性剤は、約0.01~0.5w/v%程度、保存剤は、約0.0005~0.5w/v%程度、安定化剤は約0.001~1w/v%程度添加するのが好ましい。

[0027] 本発明の水溶性点眼剤には、本発明の目的に反しない限り、その他の同種または別種の他の薬効成分を適宜含有させてもよい。

同種の薬効成分としては、例えば、プラノプロフェン、フルオロメトン、酢酸プレドニゾロン、デキサメタゾンまたはアズレンスルホン酸ナトリウムなどが挙げられる。別種の薬効成分としては、例えば、抗菌成分(例えば、オフロキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、オフロキサシン、メシル酸ガレノキサシン、メシル酸パズフロキサシン、トシル酸トスフロキサシン、ノルフロキサシン、レボフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、塩酸セフメノキシム、クロラムフェニコール、スルフイソキサゾール、スルベニシリンナトリウム、トブラマイシン、ピマリシンなど)、抗アレルギー成分(例えば、フマル酸ケチフェン、クロモグリク酸ナトリウム、塩酸レボカバステチン、ペミロラステカリウム、マレイン酸クロルフェニラミン、イブジラスト、ジフロフェナクナトリウムなど)、角膜疾患治療成分(例えば、ヒアルロン酸またはその塩など)、抗緑内障成分(例えば、マレイン酸チモロール、塩酸ジピペフリン、塩酸ブナゾシン、イソプロピルウノプロストン、塩酸レボブノロール、塩酸カルテオロール、塩酸ピロカルピン、塩酸フェニレフリン、トロピカミド、ラタノプロストなど)、抗白内障成分(例えば、ピレノキシンなど)などが挙げられるが、これらに限定されない。

[0028] 本発明の水溶性点眼剤は、公知の方法、例えば第14改正日本薬局方、製剤総則に記載の方法に従い、例えば上記の成分を水性媒体に溶解させることにより製造することができる。使用される水性媒体としては、例えば精製水、注射用水または滅菌精製水などが挙げられる。

[0029] 本発明の水溶性点眼剤は保存剤無添加型(使い捨て型)の点眼剤としても提供できる。使い捨て型の点眼剤は1回用量を用時開封可能な密封容器に収容するのが好ましい。本発明の水溶性点眼剤が使い捨て型の点眼剤の場合は、保存剤を含有させなくても微生物による汚染の恐れがない点眼剤を製造することができる。

[0030] 本発明は、また上記水性点眼剤を点眼することを特徴とする、眼組織、特に前房内または前眼部組織内における2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸の治療有効濃度維持時間を延長させる方法を提供するものである。

本発明における、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸の治療有効濃度とは、下記実験例2(ウサギ前房穿刺モデルでの薬効試験)に示すように、前房穿刺後の眼内炎症を少なくとも約25%以上抑制し得る濃度をいう。ウサギ前房穿刺

後の眼内炎症を少なくとも約25%以上抑制し得る2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸の前房内濃度は約1.5ng/mL以上である。この該薬物の前房内濃度は、前房穿刺時に採取した前房水を、下記実験例1(房水内薬物移行性試験)に示すHPLC法によって測定することができる。

- [0031] 本発明の水溶性点眼剤は、眼組織、特に前房内または前眼部組織内における2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸の治療有効濃度の維持時間を延長し得る。該治療有効濃度維持時間の延長とは、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸またはその塩を含有する点眼剤を1回点眼した場合において、前房水中における治療有効濃度維持時間を、約12時間を越える時間とし得ることをいい、好ましくは該治療有効濃度維持時間を少なくとも約24時間とすることをいう。
- [0032] 本発明の水溶性点眼剤は点眼投与後少なくとも24時間にわたり2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸の治療有効濃度を眼組織、特に前房内または前眼部組織内に維持し得るので、該水溶性点眼剤の点眼回数を1日1回とし得る。
- [0033] 本発明の水溶性点眼剤の投与量は、例えば、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム・3/2水和物0.1w/v%を含有する本発明の水溶性点眼剤を、眼瞼炎、結膜炎、強膜炎、術後炎症、又はぶどう膜炎などの治療に用いる場合、成人1回1～数(2～5)滴、1日1回程度点眼すればよい。なお、症状により適宜点眼回数を増減することもできる。

### 実施例

- [0034] 以下に実験例および製剤実施例をあげて本発明をさらに説明するが、本発明はこれらの実験例および製剤実施例のみに限定されるものではない。
- [0035] 実験例1 房水内移行性試験
- トメタモールおよびアミノエチルスルホン酸を用いて下記処方(表1)の2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウムの房水内移行性試験を行った。
- [0036] 1. 試験物質
- 表1の処方1～3の点眼剤を調製し、使用した。
- [0037] [表1]

成 分	処方 1	処方 2	処方 3
2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム・3/2水和物	0.1 g	0.1 g	0.1 g
ホウ酸	1.8 g	—	—
トロメタモール	—	0.5 g	—
アミノエチルスルホン酸	—	—	0.2 g
濃グリセリン	—	2.0 g	2.4 g
水酸化ナトリウム	適量	—	適量
塩酸	—	適量	—
精製水	適量	適量	適量
全量	100 mL	100 mL	100 mL
pH	7.8	7.8	7.8

## [0038] 2. 試験方法

角膜に異常のないウサギ(北山ラベス)を選定し、ピペットを用いて各試験物質(処方1~3の点眼剤)を50  $\mu$  L、1回点眼投与した(n=5)。点眼投与2時間後にペントバルビタールナトリウム溶液の過剰投与によりウサギを安楽死させた。生理食塩水で外眼部を洗浄後、27G注射針付きシリンジを用いて房水を採取した。採取した房水160  $\mu$  Lに下記の前処理・濃縮用移動相を160  $\mu$  L加え混合し、メンブランフィルター(0.45  $\mu$  m)でろ過した。ろ液をHPLC測定サンプルとし、高速液体クロマトグラフ(資生堂 NanospaceSI-1)を使用して、下記HPLC条件で2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸濃度を測定した。

## [0039] &lt;HPLC条件&gt;

検 出 器: 紫外吸光光度計(測定波長266nm)

カラム: (前処理用) Capcell pak MF Ph, 4.0  $\times$  20mm(資生堂)

: (濃縮用) Capcell pak C18 MG S5mm 1.5  $\times$  35mm(資生堂)

: (分析用) Capcell pak C18 MG S5mm 1.5  $\times$  250mm(資生堂)

カラム温度: 40℃付近の一定温度、濃縮用カラムのみ室温

移 動 相: (前処理・濃縮用) リン酸塩緩衝液(pH7.3) \* : アセトニトリル = 90:10 (v/v)

(分析用) リン酸塩緩衝液(pH7.3) \* : アセトニトリル = 60:35 (v/v)

注 入 量: 70  $\mu$  L  $\times$  2 = 140  $\mu$  L

\* リン酸緩衝液(pH7.3): 5mM塩化テトラブチルアンモニウムを含む50mMリン酸水素二アンモニウム緩衝液(pH7.3)



[0040] [表2]

ポンプおよびバルブ スイッチングスケジュール：

分析用ポンプ		前処理・濃縮用ポンプ		バルブ
時間 [min]	流速 (mL/min)	時間 (min)	流速 (mL/min)	バルブ位置
0.0	100	0.0	500	A
↓	↓	0.5	250	B
↓	↓	5.5	10	A
↓	↓	29.5	500	A
30.0	100	30.0	500	A

[0041] 3. 結果

処方1の点眼剤(有機アミン無添加)においては、点眼2時間後の房水中2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸濃度は $214 \pm 46$  (ng/mL)となった。一方、トロメタモール含有処方(処方2の点眼剤)、アミノエチルスルホン酸含有処方(処方3の点眼剤)の点眼2時間後の房水中2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸濃度は、それぞれ、 $260 \pm 45$  (ng/mL)、 $350 \pm 123$  (ng/mL)であった(表3)。点眼2時間後の房水中2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸濃度は処方1の点眼剤と比較して、トロメタモール含有処方では約1.2倍、アミノエチルスルホン酸含有処方では約1.6倍増加した。

[表3]

	2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸 (ng/mL)
処方1	$214 \pm 46$
処方2	$260 \pm 45$
処方3	$350 \pm 123$

[0042] 以上のことから、有機アミンであるトロメタモールおよびアミノエチルスルホン酸を添加することで、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸の房水内移行性は顕著に増加することが分かった。

[0043] 実験例2 ウサギ前房穿刺モデルでの薬効試験

## 1. 試験動物

体重約2kgの雄性Dutch系ウサギ(バイオテック)を温度 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ の条件下で飼育、馴化した。試験開始当日にレーザーフレアセルメーター(FC-1000、興和)を用いて動物の前房フレア値を測定し、フレア値が30以下であり一般状

態に異常のない動物を選定して試験に用いた。

[0044] 2. 試験物質

表4の処方4～6の点眼剤を調製し、使用した。

[0045] [表4]

成分	処方 4	処方 5	処方 6
2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム・3/2 水和物	0.1 g	0.1 g	0.1 g
ホウ酸	1.1 g	—	—
ホウ砂	1.1 g	—	—
塩化ベンザルコニウム	0.005 g	—	—
ポリソルベート 80	0.15 g	—	—
ポビドン (K-30)	2 g	—	—
エデト酸ナトリウム	0.02 g	—	—
亜硫酸ナトリウム	0.2 g	—	—
リン酸二水素ナトリウム・二水和物	—	—	0.05 g
アミノエチルスルホン酸	—	0.5 g	1.0 g
濃グリセリン	—	2.2 g	2.6 g
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量
全量	100 mL	100 mL	100 mL
pH	8.3	7.8	7.0

[0046] 3. 試験方法

前房穿刺の30分前にウサギの耳静脈からヘパリン(ヘパリンナトリウム注、味の素)を1000U/kg投与した。ウサギ眼球1時のlimbusから約1mm角膜中央側の位置に、ディスプレイザブル眼内注射針(30G×3/4、ニプロ医工)を角膜中央側から屈曲穿刺し、経角膜的に前房水を80μL採取した(前房穿刺)。前房内フレア値(phot on count/msec)の測定は前房穿刺の30分後にレーザーフレアセルメーター(F C-1000、興和)を用いて行なった。試験物質は、前房穿刺の24時間前に50μL点眼投与した。なお、Control群にはなにも点眼しなかった。

前房穿刺後の炎症抑制率は次式から計算した。

抑制率(%) = (Control群の平均前房内フレア値 - 試験物質投与群の平均前房フレア値) / (Control群の平均前房内フレア値) × 100

[0047] 4. 結果

測定した前房内フレア値から算出した前房穿刺後の炎症抑制率を表5に示す。アミ

ノエチルスルホン酸無添加処方(処方4)の24時間後の抑制率は0.3%であった。一方、アミノエチルスルホン酸を配合した処方5の抑制率は25.5%、処方6の抑制率は73.9%であった。

[0048] [表5]

	抑制率 (%)
処方 4	0.3 (n = 6)
処方 5	25.5 (n = 7)
処方 6	73.9 (n = 10)

## [0049] 実験例3 オクタノール／水分配係数の測定

## 1. 試験方法

10mMリン酸二水素ナトリウム・二水和物緩衝液(pH7.8)に2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム・3/2水和物を0.1w/v%、および有機アミンを0.1w/v%、0.5w/v%、1w/v%、となるように溶解した。この液5mLと水飽和オクタノール5mLを20mLガラスアンプルに加え密封し、25℃、100rpmで18時間振とうした。振とう後、ガラスアンプルを室温放置し、ガラスチューブにオクタノール層(上層)と水層(下層)をそれぞれパスツールピペットで分取した。分取した各層を、10分間2000rpmで遠心分離し、オクタノール層と水層を完全に分離した。オクタノール層および水層各1mLを希釈溶媒(水/アセトニトリル=50/50(v/v))で正確に50mLとし、HPLC用サンプルとした。各層の2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸濃度を高速液体クロマトグラフ(島津製作所、LC-10AD)で測定した。対照として、10mMリン酸二水素ナトリウム・二水和物緩衝液(pH7.8)に2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム・3/2水和物のみを0.1w/v%となるように溶解したものをを用いた。

## [0050] 2. HPLC定量方法

検 出 器: 紫外吸光光度計(測定波長: 266nm)

カ ラ ム: 内径約4.6mm、長さ約25cmのステンレス管に5mmの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填したカラムを用いた。(CAPCELL PAK C18, SG120 5 $\mu$ m, 4.6mm I. D.  $\times$  250mm、資生堂)

ガードカラム: ODS 80TS(東ソー)を使用した。

カラム温度:40℃付近の一定温度

移動相:リン酸水素二アンモニウム1.98gを水750mLに溶かし、リン酸を加えてpH7.3に調整した後、アセトニトリル250mLを混和した。

流速:1.1mL/min

注入量:10 $\mu$ L

[0051] 3. オクタノール/水分配係数の算出

オクタノール/水分配係数は、下記の式で算出した。

オクタノール/水分配係数=(オクタノール層中の2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸濃度)/(水層中の2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸濃度)

[0052] 4. 試験結果

結果を表6に示す。有機アミンを添加した2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸のオクタノール/水分配係数は、対照と比較して、高い値を示した。本試験結果、実験例1および実験例2の結果は、2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸のオクタノール/水分配係数が約0.7以上となる量の有機アミンを配合すると、2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸の眼内移行性が促進され、かつ、点眼24時間後でも前眼部炎症を抑制することを示す。

[0053] [表6]

有機アミン	オクタノール／水分配係数		
	0.1%*	0.5%*	1%*
L-ヒスチジン	0.69	0.96	1.05
L-アスパラギン酸	0.68	1.12	1.31
L-グルタミン酸	0.68	1.08	1.24
L-セリン	0.64	0.74	0.79
L-スレオニン	0.71	0.75	0.78
L-システイン	0.55	0.88	0.81
L-イソロイシン	0.61	0.67	1.55
モノエタノールアミン	—	2.59	4.07
ジエタノールアミン	—	1.67	2.32
トリエタノールアミン	—	1.03	1.18
H E P E S	—	0.93	1.05
エチレンジアミン	—	2.83	3.50
トリメチレンジアミン	—	1.89	2.07
アミノエチルスルホン酸	—	0.73	0.78
トクメタモール	—	1.40	1.81
対照	0.60		

\*：有機アミン添加濃度

[0054] [製剤実施例1] 水性点眼剤

[表7]

成 分	分 量
2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル) フェニル酢酸ナトリウム・3/2水和物	0.1 g
アミノエチルスルホン酸	0.2 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
チロキサポール	0.02 g
ポビドン (K30)	2.0 g
エデト酸ナトリウム	0.02 g
濃グリセリン	2.2 g
水酸化ナトリウム	適 量
精製水	適 量
全量	100 mL
pH	7.8

上記成分を常法により混合し水性点眼剤とした。

[0055] [製剤実施例2] 水性点眼剤

[表8]

成 分	分 量
2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル) フェニル酢酸ナトリウム・3/2水和物	0. 1 g
アミノエチルスルホン酸	0. 5 g
塩化ベンザルコニウム	0. 005 g
チロキサポール	0. 02 g
ポビドン (K30)	2. 0 g
エデト酸ナトリウム	0. 02 g
ホウ酸	1. 3 g
ホウ砂	0. 74 g
水酸化ナトリウム	適 量
精製水	適 量
全量	100 mL
pH	7. 8

上記成分を常法により混合し水性点眼剤とした。

[0056] [製剤実施例3] 水性点眼剤

[表9]

成 分	分 量
2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル) フェニル酢酸ナトリウム・3/2水和物	0. 1 g
アミノエチルスルホン酸	0. 5 g
塩化ベンザルコニウム	0. 005 g
チロキサポール	0. 2 g
ポビドン (K30)	1. 0 g
エデト酸ナトリウム	0. 02 g
ホウ酸	1. 8 g
水酸化ナトリウム	適 量
精製水	適 量
全量	100 mL
pH	7. 3

上記成分を常法により混合し水性点眼剤とした。

[0057] [製剤実施例4] 水性点眼剤

[表10]

成 分	分 量
2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル) フェニル酢酸ナトリウム・3/2水和物	0.1 g
アミノエチルスルホン酸	0.5 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
チロキサポール	0.2 g
ポビドン (K30)	1.0 g
エデト酸ナトリウム	0.02 g
プロピレングリコール	1.6 g
水酸化ナトリウム	適 量
精製水	適 量
全量	100 mL
pH	8.3

上記成分を常法により混合し水性点眼剤とした。

[0058] [製剤実施例5] 水性点眼剤

[表11]

成 分	分 量
2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル) フェニル酢酸ナトリウム・3/2水和物	0.1 g
アミノエチルスルホン酸	1.0 g
パラオキシ安息香酸メチル	0.037 g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.02 g
リン酸二水素ナトリウム・二水和物	0.05 g
濃グリセリン	2.4 g
水酸化ナトリウム	適 量
精製水	適 量
全量	100 mL
pH	7.0

上記成分を常法により混合し水性点眼剤とする。

[0059] [製剤実施例6] 水性点眼剤

[表12]

成 分	分 量
2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)	
フェニル酢酸ナトリウム・3/2水和物	0. 1 g
トロメタモール	0. 2 g
塩化ベンザルコニウム	0. 005 g
チロキサポール	0. 02 g
ポビドン (K30)	2. 0 g
エデト酸ナトリウム	0. 02 g
濃グリセリン	2. 0 g
塩酸	適 量
精製水	適 量
全量	100 mL
pH	7. 8

上記成分を常法により混合し水性点眼剤とする。

[0060] [製剤実施例7] 水性点眼剤

[表13]

成 分	分 量
2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)	
フェニル酢酸ナトリウム・3/2水和物	0. 1 g
トロメタモール	0. 5 g
塩化ベンザルコニウム	0. 005 g
ステアリン酸ポリオキシル40	0. 05 g
ポビドン (K30)	2. 0 g
エデト酸ナトリウム	0. 02 g
ホウ酸	1. 8 g
塩酸	適 量
精製水	適 量
全量	100 mL
pH	7. 5

上記成分を常法により混合し水性点眼剤とする。

[0061] [製剤実施例8] 水性点眼剤

[表14]



成 分	分 量
2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)	
フェニル酢酸ナトリウム・3/2水和物	0. 1 g
トロメタモール	0. 9 g
パラオキシ安息香酸メチル	0. 037 g
パラオキシ安息香酸プロピル	0. 02 g
リン酸二水素ナトリウム・二水和物	0. 05 g
濃グリセリン	2. 4 g
水酸化ナトリウム	適 量
精製水	適 量
全量	100 mL
pH	7. 0

上記成分を常法により混合し水性点眼剤とする。

[0062] [製剤実施例9] 水性点眼剤

[表15]

成 分	分 量
2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)	
フェニル酢酸ナトリウム・3/2水和物	0. 1 g
L-アスパラギン酸	1. 0 g
塩化ベンザルコニウム	0. 005 g
チロキサポール	0. 02 g
ポビドン (K30)	2. 0 g
エデト酸ナトリウム	0. 02 g
リン酸二水素ナトリウム・二水和物	0. 05 g
濃グリセリン	2. 6 g
水酸化ナトリウム	適 量
精製水	適 量
全量	100 mL
pH	7. 3

上記成分を常法により混合し水性点眼剤とする。

[0063] [製剤実施例10] 水性点眼剤

[表16]

成 分	分 量
2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)	
フェニル酢酸ナトリウム・3/2水和物	0.1 g
モノエタノールアミン	0.5 g
パラオキシ安息香酸メチル	0.037 g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.02 g
リン酸二水素ナトリウム・二水和物	0.05 g
濃グリセリン	2.4 g
水酸化ナトリウム	適 量
精製水	適 量
全量	100 mL
pH	7.0

上記成分を常法により混合し水性点眼剤とする。

[0064] [製剤実施例11] 水性点眼剤

[表17]

成 分	分 量
2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)	
フェニル酢酸ナトリウム・3/2水和物	0.1 g
エチレンジアミン	1.0 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
ステアリン酸ポリオキシシル40	0.05 g
濃グリセリン	2.2 g
塩酸	適 量
精製水	適 量
全量	100 mL
pH	7.5

上記成分を常法により混合し水性点眼剤とする。

[0065] [製剤実施例12] 水性点眼剤

[表18]

成 分	分 量
2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)	
フェニル酢酸ナトリウム・3/2水和物	0.1 g
リン酸二水素ナトリウム・二水和物	0.05 g
濃グリセリン	2.6 g
水酸化ナトリウム	適 量
精製水	適 量
全量	100 mL
pH	7.0

上記成分を常法により混合し水性点眼剤とする。

[0066] [製剤実施例13] 水性点眼剤

[表19]

成 分	分 量
2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル) フェニル酢酸ナトリウム・3/2水和物	0.1 g
アミノエチルスルホン酸	0.5 g
濃グリセリン	2.2 g
水酸化ナトリウム	適 量
精製水	適 量
全量	100 mL
pH	7.8

上記成分を常法により混合し使い捨て型の水性点眼剤とする。

[0067] [製剤実施例14] 水性点眼剤

[表20]

成 分	分 量
2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル) フェニル酢酸ナトリウム・3/2水和物	0.1 g
アミノエチルスルホン酸	1.0 g
リン酸二水素ナトリウム・二水和物	0.05 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
チロキサポール	0.2 g
ポビドン (K30)	1.0 g
エデト酸ナトリウム	0.02 g
濃グリセリン	2.0 g
水酸化ナトリウム	適 量
精製水	適 量
全量	100 mL
pH	7.8

上記成分を常法により混合し水性点眼剤とする。

産業上の利用可能性

- [0068] 本発明によれば、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する水性点眼剤に、有機アミン、特に、アミノエチルスルホン酸もしくはトロメタモールまたはそれらの塩を配合することにより、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学

的に許容できる塩またはそれらの水和物の眼内移行性が促進され、かつ点眼投与後少なくとも24時間にわたり炎症性疾患を治療するために有効な濃度の2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸が前房水中に維持される水性点眼剤を提供できる。

[0069] したがって、本発明の水性点眼剤は、例えば眼瞼炎、結膜炎、強膜炎、術後炎症またはぶどう膜などの治療に1日1回型点眼剤として有利に用いられる。

## 請求の範囲

- [1] 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する水性点眼剤を1日1回点眼投与して、点眼投与後少なくとも24時間にわたり2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸の治療有効濃度を前房水中に維持させることを特徴とする、外眼部または前眼部の炎症性疾患を治療する方法。
- [2] 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する水性点眼剤が有機アミンまたはその塩を含有し、前記有機アミンまたはその塩の含有量が水性点眼剤に含まれる2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸のオクタノール／水分配係数を0.7～4とする量であることを特徴とする請求の範囲第1項記載の方法。
- [3] 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の水性点眼剤中濃度が0.01～0.5w/v%であることを特徴とする請求の範囲第1項または第2項記載の方法。
- [4] 有機アミンが、アミノ酸類、アルカノールアミン類、ジアミン類、ピペラジン類およびアミノアルキルスルホン酸よりなる群から選択される少なくとも1種であることを特徴とする請求の範囲第2項記載の方法。
- [5] 有機アミンがアミノ酸類であって、アミノ酸類の濃度が、0.35～5w/v%であることを特徴とする請求の範囲第2項又は第4項記載の方法。
- [6] 有機アミンがアルカノールアミン類であって、アルカノールアミン類の濃度が、0.15～0.95w/v%であることを特徴とする請求の範囲第2項又は第4項記載の方法。
- [7] アルカノールアミン類がトロメタモールであることを特徴とする請求の範囲第6項記載の方法。
- [8] 有機アミンがジアミン類であって、ジアミン類の濃度が、0.05～5w/v%であることを特徴する請求の範囲第2項又は第4項記載の方法。
- [9] 有機アミンがピペラジン類であって、ピペラジン類が、水性点眼剤中に0.05～5w/v%の濃度で含有されていることを特徴する請求の範囲第2項又は第4項記載の方法。

- [10] 有機アミンがアミノアルキルスルホン酸であって、アミノアルキルスルホン酸の濃度が、0.05～5w/v%であることを特徴とする請求の範囲第2項又は第4項記載の方法。
- [11] アミノアルキルスルホン酸が、アミノエチルスルホン酸であることを特徴とする請求の範囲第10項記載の方法。
- [12] 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する水性点眼剤が有機アミンまたはその塩を含有し、前記有機アミンまたはその塩の含有量が、水性点眼剤に含まれる2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸のオクタノール/水分配係数が0.7～4となる量である水性点眼剤を点眼することを特徴とする、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の眼内移行性を促進させる方法。
- [13] 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有し、1日1回の点眼投与により前房水中に少なくとも24時間にわたり2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸の治療有効濃度を維持せしめることを特徴とする、外眼部または前眼部炎症性疾患治療用1日1回点眼型水性点眼剤。
- [14] 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の水性点眼剤中の濃度が0.01～0.5w/v%であることを特徴とする請求の範囲第13項記載の水性点眼剤。
- [15] 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する水性点眼剤が有機アミンまたはその塩を含有し、前記有機アミンまたはその塩の含有量が水性点眼剤に含まれる2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸のオクタノール/水分配係数を0.7～4とする量であることを特徴とする請求の範囲第13項または第14項記載の水性点眼剤。
- [16] 有機アミンが、アミノ酸類、アルカノールアミン類、ジアミン類、ピペラジン類およびアミノアルキルスルホン酸よりなる群から選択される少なくとも1種であることを特徴とする請求の範囲第15項記載の水性点眼剤。

- [17] 有機アミンがアミノ酸類であって、アミノ酸類の濃度が、0.35～5w/v%であることを特徴とする請求の範囲第15項又は第16項記載の水溶性点眼剤。
- [18] 有機アミンがアルコールアミン類であって、アルコールアミン類の濃度が、0.15～0.95w/v%であることを特徴とする請求の範囲第15項又は第16項記載の水溶性点眼剤。
- [19] アルコールアミン類がトロメタモールであることを特徴とする請求の範囲第18項記載の水溶性点眼剤。
- [20] 有機アミンがジアミン類であって、ジアミン類の濃度が、0.05～5w/v%であることを特徴する請求の範囲第15項又は第16項記載の水溶性点眼剤。
- [21] 有機アミンがピペラジン類であって、ピペラジン類が、水溶性点眼剤中に0.05～5w/v%の濃度で含有されていることを特徴する請求の範囲第15項又は第16項記載の水溶性点眼剤。
- [22] 有機アミンがアミノアルキルスルホン酸であって、アミノアルキルスルホン酸の濃度が、0.05～5w/v%であることを特徴とする請求の範囲第15項又は第16項記載の水溶性点眼剤。
- [23] アミノアルキルスルホン酸が、アミノエチルスルホン酸であることを特徴とする請求の範囲第22項記載の水溶性点眼剤。
- [24] 0.01～0.5w/v% 2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物、および0.05～5w/v% アミノエチルスルホン酸を含有し、1日1回の点眼投与により前房水中に少なくとも24時間にわたり2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸の治療有効濃度を維持せしめることを特徴とする、外眼部または前眼部炎症性疾患治療用1日1回点眼型水溶性点眼剤。
- [25] 2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する水溶性点眼剤を1日1回点眼投与して、前房水中に少なくとも24時間にわたり2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸の治療有効濃度を維持せしめて外眼部または前眼部の炎症性疾患を治療する、1日1回点眼型水溶性点眼剤を製造するための、有機アミンまたはその塩の使用。

- [26] 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の水性点眼剤中の濃度が0.01~0.5w/v%であることを特徴とする請求の範囲第25項に記載の使用。
- [27] 有機アミンまたはその塩の使用量が水性点眼剤に含まれる2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸のオクタノール/水分配係数を0.7~4とする量であることを特徴とする請求の範囲第25項または第26項に記載の使用。
- [28] 有機アミンが、アミノ酸類、アルカノールアミン類、ジアミン類、ピペラジン類およびアミノアルキルスルホン酸よりなる群から選択される少なくとも1種であることを特徴とする請求の範囲第27項記載の使用。
- [29] 有機アミンがアミノ酸類であって、アミノ酸類の濃度が、0.35~5w/v%であることを特徴とする請求の範囲第27項又は第28項記載の使用。
- [30] 有機アミンがアルカノールアミン類であって、アルカノールアミン類の濃度が、0.15~0.95w/v%であることを特徴とする請求の範囲第27項又は第28項記載の使用。
- [31] アルカノールアミン類がトロメタモールであることを特徴とする請求の範囲第30項記載の使用。
- [32] 有機アミンがジアミン類であって、ジアミン類の濃度が、0.05~5w/v%であることを特徴する請求の範囲第27項又は第28項記載の使用。
- [33] 有機アミンがピペラジン類であって、ピペラジン類が、水性点眼剤中に0.05~5w/v%の濃度で含有されていることを特徴する請求の範囲第27項又は第28項記載の使用。
- [34] 有機アミンがアミノアルキルスルホン酸であって、アミノアルキルスルホン酸の濃度が、0.05~5w/v%であることを特徴とする請求の範囲第27項又は第28項記載の使用。
- [35] アミノアルキルスルホン酸が、アミノエチルスルホン酸であることを特徴とする請求の範囲第34項記載の使用。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/020302

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**A61K31/196**(2006.01), **A61K31/133**(2006.01), **A61K31/185**(2006.01), **A61P27/02**(2006.01), **A61P27/14**(2006.01), **A61P37/02**(2006.01), **A61P43/00**(2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/133, A61K31/185, A61K31/196, A61P27/02, A61P27/14, A61P37/02, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN), Caplus (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 02-124817 A (SENJU PHARM CO), 14 May, 1990 (14.05.90), experimental example 3-6; examples 1, 6-9; page 2, lower right column, lines 2 to 17 & EP 326915 A & US 4910225 A & EP 326915 B1 & JP 2683676 B2	13, 14, 25, 26 13-15, 25-27
Y	JP 11-335301 A (NIPPON OILS & FATS CO., LTD.), 07 December, 1999 (07.12.99), Claims; Par. No. [0050] (Family: none)	13-15, 25-27
A	JP 08-291065 A (SANTEN PHARM CO., LTD.), 05 November, 1996 (05.11.96), & WO 96/32941 A1 & EP 824916 A1 & EP 824916 B1 & JP 3170619 B2 & US 6281224 B1	13-35

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
03 February, 2006 (03.02.06)

Date of mailing of the international search report  
28 February, 2006 (28.02.06)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/020302

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-114711 A (LION CORP.), 16 April, 2002 (16.04.02), (Family: none)	13-35
A	WO 96/19211 A1 (TAISHO PHARM CO., LTD.), 27 June, 1996 (27.06.96), & EP 799615 A1 & US 5945121 A & EP 799615 B1 & JP 3624418 B2	13-35

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/020302

<With respect to subject matter for search>

Claims 13 and 14 are subject matters which are intended to be specified by the results to be brought about. However, those disclosed as Examples in the description are limited to ones in each of which an organic amine, e.g., trometamol, is contained in a specific amount. No statement is given on a means for obtaining the results with the matter containing no organic amine. The claims hence lack a disclosure in the meaning of Article 5 of the PCT and further lack a support by the description in the meaning of Article 6 of the PCT. Even when technical common sense at the time of the filing of this application is taken into account, the claims do not comply with the requirement of clearness as provided for in Article 6 of the PCT.

The subject matters of claims 13 and 14 are not sufficiently disclosed as shown above. Therefore, in preparing an international search report, a search through prior-art documents was made only for the part relating to aqueous eye drops containing 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid and an organic amine.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/020302

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-12

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 1 to 12 pertain to methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT (continued to extra sheet)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest  
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/020302

Continuation of Box No. II-1 of continuation of first sheet (2)

and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))			
Int.Cl. A61K31/196 (2006.01), A61K31/133 (2006.01), A61K31/185 (2006.01), A61P27/02 (2006.01), A61P27/14 (2006.01), A61P37/02 (2006.01), A61P43/00 (2006.01)			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))			
Int.Cl. A61K 31/133, A61K 31/185, A61K 31/196, A61P 27/02, A61P 27/14, A61P 37/02, A61P 43/00			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2006年 日本国実用新案登録公報 1996-2006年 日本国登録実用新案公報 1994-2006年			
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
REGISTRY(STN), CAplus(STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X	JP 02-124817 A (SENJU PHARM CO) 1990.05.14, 実験例 3-6, 実施例 1, 6-9, 第2頁右下欄第2行~第17行目	13, 14, 25, 26	
Y	& EP 326915 A & US 4910225 A & EP 326915 B1 & JP 2683676 B2	13-15, 25-27	
Y	JP 11-335301 A (NIPPON OILS & FATS CO LTD) 1999.12.07, 【特許請求の範囲】, 【0050】 (ファミリーなし)	13-15, 25-27	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリ 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 03.02.2006		国際調査報告の発送日 28.02.2006	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 八原 由美子 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 3437

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 08-291065 A (SANTEN PHARM CO LTD) 1996. 11. 05, & WO 96/32941 A1 & EP 824916 A1 & EP 824916 B1 & JP 3170619 B2 & US 6281224 B1	13-35
A	JP 2002-114711 A (LION CORP) 2002. 04. 16, (ファミリーなし)	13-35
A	WO 96/19211 A1 (TAISHO PHARM CO LTD) 1996. 06. 27, & EP 799615 A1 & US 5945121 A & EP 799615 B1 & JP 3624418 B2	13-35

## 第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 1-12 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲 1-12 は、手術又は治療による人体又は動物の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。



**<調査の対象について>**

請求の範囲 1 3 及び 1 4 は、もたらされる結果により発明を特定しようとするものであるが、明細書には実施例としてトロメタモール等の有機アミンを特定の量で共に含有したものが開示されているにとどまり、有機アミンを含有したもの以外においても該結果を得るための手がかりが記載されていないから、PCT 第 5 条の意味での開示を欠き、また、PCT 第 6 条の意味での明細書の開示による裏付けを欠いている。さらに、出願時の技術常識を勘案しても PCT 第 6 条における明確性の要件を欠いている。

そして、請求の範囲 1 3 及び 1 4 に係る発明はこのように発明が十分に開示されたものではないため、国際調査報告の作成にあたっては、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸と有機アミンを含有する水性点眼剤に関する部分のみを先行技術調査の対象とした。